



Pharmamel S.L.

Enero 2024

DECK

Inyectable de melatonina
Sepsis

INDICE

Sobre Pharmamel.	3
Equipo Pharmamel.	5
El proyecto. (I)	8
El problema.	
La solución.	
Resultados ensayo clínico Sepsis.	
Resultados ensayo clínico Covid-19.	
Conclusiones y éxitos similares	
Mercado.	12
Modelo de negocio.	13
Situación actual Pharmamel	14
Corporativa y financiera	
Clínica y técnica	
Próximos pasos.	18
Flujos de caja	19
ANEXOS	20
El proyecto versión ampliada	
Análisis y evaluación reglamentaria	
Socios Estratégicos.	
Alianzas estratégicas	

Sobre Pharmamel.

Pharmamel, S.L. es una empresa biotecnológica de I+D+i cuya misión es desarrollar y poner en el mercado medicamentos innovadores basados en la melatonina y su alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria para su aplicación en patologías que cursen con inflamación, estrés oxidativo y daño mitocondrial.

Entre esas patologías está la sepsis, una respuesta exagerada del sistema inmunitario del organismo frente a la infección causada por bacterias y virus.

Esta respuesta desencadena el síndrome de disfunción multiorgánico, principal causa de muerte de los pacientes. Recientemente, se actualizó la información sobre la sepsis en el mundo, indicando la existencia de más de 50 millones de personas con sepsis a nivel mundial, y 12-15 millones de muertes (25-30%).

Esta situación va aumentando un 1,5% anual. Pero además, muchos de los pacientes que sobreviven tienen importantes complicaciones el resto de sus vidas.

Se calcula un gasto sanitario en esta patología de unos 30.000,00\$ por paciente de sepsis en USA y equivalente en la UE.

No hay actualmente tratamiento específico para la sepsis. La Organización Mundial de la Salud requiere a todos los países que investiguen un medicamento para prevenir y tratar la sepsis.

En este sentido, Darío Acuña-Castroviejo y Germaine Escames, catedráticos de Fisiología de la Universidad de Granada, han trabajado en modelos animales de sepsis para evaluar la capacidad antiséptica de la melatonina en solución inyectable.

Sus resultados avalan la capacidad de la melatonina para contrarrestar la exagerada respuesta del sistema inmunitario en la sepsis, reduciendo la tormenta de citoquinas que ésta produce, contrarrestando el estrés oxidativo que la inflamación produce, y rescatando la función mitocondrial para mantener una adecuada producción de energía a la célula. Estos efectos se traducen en reducir la severidad de la sepsis e incluso rescatando los animales sépticos de la fase terminal de shock séptico.

Tras haber obtenido resultados prometedores en dos ensayos clínicos fase II, Pharmamel cuenta con el perfecto candidato a fármaco para abordar esta enfermedad, por esta razón, la compañía está desarrollando una nueva estrategia financiera y corporativa, con el objetivo prioritario de captar los recursos necesarios para salir a cotizar y completar las últimas fases del proceso clínico y regulatorio, y obtener la autorización de fármaco por parte de las autoridades sanitarias.

Tras estos últimos y notables avances, así como por los sólidos resultados clínicos, la compañía está desarrollando su estrategia y “road map” para su salida al mercado Euronext, contando ya con los acuerdos necesarios con asesores registrados, plataformas de inversión y capital privado.

A nivel clínico, la compañía ha incorporado al Dr. Jordi Roma, ex-director médico de Prodesfarma (Novartis) como nuevo “Director of operations and clinical mangment” ya que cuenta con una amplia experiencia en el desarrollo y aprobación de fármacos. Entre otros, afrontó el desarrollo del Aceclofenaco, siendo el primer principio activo español que obtuvo la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento.

Roma, se incorpora al equipo de los Dr. Escames y Acuña., para la gestión de las últimas fases clínicas y regulatorias del fármaco de melatonina intravenosa para el tratamiento de la Sepsis.



Equipo Pharmamel.

The great project of Pharmamel is led by an enterprising and multidisciplinary team, with great professionals who have accumulated diverse cases of success and extensive experience to manage the different areas of the company.

In addition, Pharmamel has a cast of collaborators, institutions and technological partners who provide the necessary support for the materialization of the project.



Ramón García es un emprendedor en serie con amplia experiencia en la creación y liderazgo de empresas emergentes, así como en la transferencia tecnológica y la innovación empresarial.

Antes de unirse a Pharmamel, ha sido un actor clave en el éxito de varias startups, donde ha ocupado roles directivos y ha aportado su experiencia y conocimientos en la transferencia de tecnología y la estrategia empresarial. Además, ha trabajado como consultor en varias empresas establecidas, ayudándoles a mejorar sus procesos y optimizar su rendimiento.

Ha sido reconocido por su habilidad para identificar oportunidades de negocio y diseñar estrategias efectivas para llevar a cabo proyectos innovadores, con el premio de emprendimiento universitario de la Universidad de Granada, Granada ciudad de la ciencia e innovación y premio a la iniciativa emprendedora de Aje.

Darío Acuña Castroviejo es Catedrático de Fisiología en la Universidad de Granada y Médico Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Pertenece al Grupo de investigación CTS-101: Comunicación Intercelular, al CIBERfes, CIBER de envejecimiento y fragilidad del ISCIII, y al Ibs.Granada, dirigidos por la Prof. Germaine Escames.

El tema principal de su actividad científica es la melatonina y mitocondria, con más de 250 publicaciones científicas. En colaboración con la Prof. Escames, algunos de estos resultados permitieron patentar nuevas formulaciones de melatonina para aplicaciones clínicas, incluyendo sepsis, COVID-19, cáncer y mucositis, en los que realizaron sendos ensayos clínicos con un inyectable de melatonina, y una crema de melatonina para aplicación tópica para regenerar la piel.

Ramón García Vizcaíno

- **CEO.**
- **Cofundador.**



Dr. Darío Acuña.

- **Director Científico.**
- **Cofundador.**

Equipo Pharmamel.



Germaine Escames es catedrática de Fisiología de la Universidad de Granada, especialista en Bioquímica Clínica y directora del Grupo de Investigación CTS-101: Comunicación Intercelular, del CIBER de envejecimiento y fragilidad del ISCIII y del Ibs.Granada. También es codirectora del Instituto Internacional de la Melatonina (IiMEL) y cofundadora de la empresa Pharmamel.

Ha desarrollado su investigación durante los últimos 30 años estudiando las propiedades y mecanismos de acción de la melatonina y su función en la mitocondria. Es líder mundial, junto al Prof Acuña, en el campo de la melatonina.

Dra. Germaine Escames.

- **Directora Científica.**
- **Cofundadora.**

Ha publicado más de 250 artículos y recibido numerosos premios. Ha colaborado con numerosos científicos, como el Prof. Reiter del Health Science Center de San Antonio en Texas (Estados Unidos) o el Prof. Cardinali de la Universidad de Buenos Aires (Argentina) entre otros. Fruto de toda su investigación han sido numerosas patentes para el tratamiento de diferentes patologías como la sepsis, mucositis, cáncer y el tratamiento de la piel. A su vez, junto al profesor Acuña, ha puesto en marcha dos ensayos clínicos con el inyectable de melatonina, uno en sepsis y otro en COVID-19.



Juan Miguel Piernas es un economista con amplia experiencia en finanzas y liderazgo empresarial.

Antes de unirse a Pharmamel, Juan Miguel Piernas ocupó cargos directivos en varias empresas de diferentes sectores, como las telecomunicaciones, la consultoría y el sector financiero.

Posee una sólida formación académica en finanzas y economía empresarial, lo que le ha permitido desarrollar su carrera en distintos ámbitos de la gestión empresarial. Además, es un experto en análisis de datos y en la toma de decisiones financieras.

Juan Miguel Piernas

- **COO.**
- **Cofundador.**

Equipo Pharmamel.



Dr. Jordi Roma

Director of operations and clinical management

Especialista en Medicina Interna graduado por la UAB en 1979. Graduado en Estadística de las Ciencias de la Salud por la misma universidad.

En 1992 me incorporé a la Industria Farmacéutica en el departamento médico de Prodesfarma S.A., siendo el director médico hasta 1998. Afrontando el desarrollo del Aceclofenaco, logrando primero su aprobación por el Ministerio de Sanidad Español, las agencias del medicamento en UK y finalmente es el primer principio activo español que obtiene su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento.

No fue menos la creación del primer departamento de Farmacovigilancia y la actividad en la incipiente ICHA3 (Single case report). Hasta finales de 2003 dirigí una unidad de investigación farmacéutica en el Centre Hospitalari de Manresa, participando activamente en más de 100 ensayos clínicos, desde fase I a fase III, incluidas bioequivalencias de diversos productos. Con un acuerdo preferente con la Simbec Internacional UK. Durante estos años fui miembro activo del Comité Ético de ensayos Clínicos.

En los últimos años he desarrollado mi actividad profesional entre el mundo de la producción e investigación de productos farmacéuticos, mayoritariamente en el mundo de nuevos genéricos y segundas oportunidades de medicamentos conocidos.



Antonio Bayo.

Director financiero y de administración.

Economista colegiado y experimentado administrador concursal con una destacada carrera de más de 30 años en el ámbito financiero y empresarial. Con una habilidad excepcional para liderar procesos de reestructuración financiera, ha desempeñado roles clave en la dirección de diversas compañías, contribuyendo al éxito y estabilidad de organizaciones tanto a nivel nacional como internacional. Con éxitos acumulados en la mejora de la salud financiera de diversas empresas, lo que resultó en un aumento significativo de la confianza de los inversores. La dilatada experiencia de Antonio Bayo, respaldada por sus logros notables y habilidades en la gestión financiera y la administración concursal, lo posiciona como un profesional altamente capacitado y comprometido con el éxito empresarial de Pharmamel.

El proyecto (I)

1.- El problema: La Sepsis.

La Sepsis es una patología caracterizada por una respuesta inflamatoria exagerada frente a un agente infeccioso.

Se diagnostican más de 50 millones de casos al año, causando un 25% de muertes.

Es la primera causa de muerte en la UCI de cualquier hospital del mundo. La Sepsis, se caracteriza por una activación de citoquinas proinflamatorias (tormenta de citoquinas) el aumento del estrés oxidativo exagerado y el daño mitocondrial, que provocan fallo multiorgánico y la muerte del paciente

.No existe tratamiento actual para la Sepsis, la OMS solicita a todos los países del mundo la rápida actuación.

2.- La solución: Inyectable de Melatonina

Tras los resultados experimentales obtenidos, patentamos una formulación inyectable de melatonina intravenosa, que se basa en:

- Altas concentraciones de melatonina intravenosa, estable a temperatura ambiente.
- Los modelos de Sepsis, confirmaron el modo de acción, la baja toxicidad, la reducción de la inflamación y la supervivencia de los animales.
- Los estudios clínicos, muestran la alta efectividad de la melatonina en el control de la inflamación asociada con la Sepsis, así como una disminución de la mortalidad y la estancia hospitalaria.

3.- La diferencia: La Melatonina.

Actualmente no hay tratamientos específicos de la sepsis para controlar la respuesta inflamatoria exagerada y el fallo multiorgánico, por lo que la mortalidad sigue siendo muy alta.

El tratamiento primario de la sepsis son los antibióticos para frenar la infección, y la fluidoterapia para recuperar la presión arterial y evitar el fallo multiorgánico.

Estas medidas no son suficientes para frenar esta epidemia y evitar la alta mortalidad, que aumenta por la resistencia antibiótica.

Nuestro inyectable de melatonina se presenta como la única alternativa viable para frenar este problema mundial.

El proyecto (II)

4.- Resultados ensayo clínico Sepsis.

Demostrada la alta eficacia de la melatonina administrada por vía intraperitoneal en animales, iniciamos un un ensayo clínico regulado por la AEMPS, para su administración en sepsis clínica.

La vía oral no es útil por los bajos índices de absorción, y especialmente en pacientes de la UCI. Esta formulación para uso intravenoso permite una excelente biodisponibilidad del producto, alcanzando rápidamente los niveles terapéuticos en sangre.

De los estudios realizados se patentó un inyectable de melatonina para uso humano y veterinario, patentes número: ES2392903B1, PCT/ES2015/070236, para tratar procesos inflamatorios y patologías que cursen con aumento de radicales libres y disfunción mitocondrial, como la Sepsis, los resultados obtenidos validan la efectividad y eficacia del nuevo fármaco de melatonina intravenosa, como medio eficaz para combatir la sepsis siendo los principales resultados los siguientes:

- ✓ **Descenso de la mortalidad 20%.**
- ✓ **Descenso de la estancia hospitalaria 22%.**
- ✓ **Reducción de neutrófilos, daño y estres oxidativo.**
- ✓ **Reducción de los marcadores de inflamación aguda.**
- ✓ **Los resultados indican una mejoría inflamatoria de los pacientes tratados con melatonina, estos presentan una reducción de las citoquinas proinflamatorias y de la inmunidad humoral, y una mejora de la inmunidad celular.**
- ✓ **Sin efectos secundarios asociados.**



RESULTADOS ENSAYO CLÍNICO SEPSIS

Ensayo clínico Fase II Sepsis N° EnduraCT 2008-006782-83

El proyecto (III)

5.- Resultados ensayo clínico Covid-19

Tras los resultados en sepsis, se realizó un ensayo clínico fase II, en pacientes con covid-19 ingresados en la UCI, utilizando el mismo inyectable de melatonina, que el utilizado en el ensayo clínico de sepsis.

Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la melatonina se ejercen a altas dosis de la misma, estas, ya han sido ensayadas en dos ensayos clínicos: EudraCT: 2008-006782- 83, en pacientes con sepsis y EudraCT: 2015-001534-13 frente a la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

En COVID-19, la formación de radicales libres y la reacción inflamatoria masiva están asociadas a la liberación de gran cantidad de citoquinas, la melatonina elimina los radicales libres el daño oxidativo de los tejidos, y también es un agente antiinflamatorio efectivo para deprimir la "tormenta de citoquinas". Demostrando en este ensayo clínico la efectividad del fármaco en sepsis vírica

- ✓ **Descenso de la estancia hospitalaria 25%.**
- ✓ **Reducción del tiempo de ventilación mecánica en un 40%** en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- ✓ **Reducción de la ventilación mecánica invasiva del 23% en pacientes** tratados con melatonina frente al placebo.
- ✓ **Mayor tiempo de ventilación mecánica no invasiva (55%)** en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- ✓ **Reducción de los marcadores de infmación aguda.**
- ✓ **Sin efectos secundarios asociados.**



RESULTADOS ENSAYO CLÍNICO COVID-19

Ensayo clínico Fase II Covid-19 N° EnduraCT 2020-001808-42

El proyecto (VI)

6.- Conclusiones y éxitos similares.

Teniendo en cuenta que menos del 10% de los proyectos de desarrollo farmacéutico logran alcanzar la fase de ensayos clínicos, y por tanto muy pocos proyectos llegan a convertirse en fármacos disponibles, Pharmamel ha superado esta barrera realizando dos ensayos clínicos en fase II, mostrando su efectividad y eficacia.

A nivel sectorial, encontramos diversos ejemplos similares a las proyecciones realizadas, tales como:

- PaloBiofarma alcanzó un acuerdo con el gigante farmacéutico Novartis para la licencia de su tecnología en fase II. El acuerdo incluyó un pago inicial de 15 millones de dólares y el acuerdo supone llegar hasta los 450 millones de dólares si se cumplen todos los hitos científicos.
- Oryzon, tras sellar un acuerdo con la farmacéutica suiza Roche, el pacto prevé además el pago de otros 365 millones, en función de la consecución de objetivos clínicos a medio y largo plazo.
- IRLAB podrá recibir hasta 363M\$, incluido un pago inicial de 28M\$ y hasta 335M\$ según el desarrollo potencial y los hitos regulatorios.

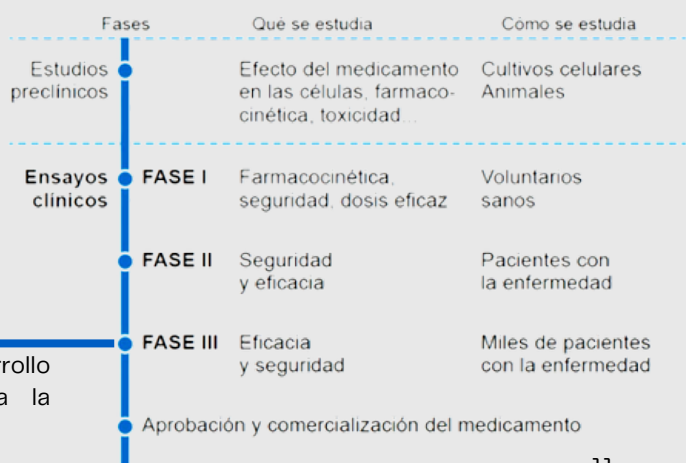
Pharmamel tiene una casuística similar a los ejemplos expuestos, con una fuerte base tecnológica, una propiedad industrial sólida y resultados clínicos que muestran la efectividad, seguridad y eficacia del nuevo fármaco intravenoso de melatonina para la sepsis.

Al estado actual de la tecnología y del desarrollo clínico, hemos de sumar que la compañía cuenta con el apoyo técnico de la CRO internacional Veristat y la dirección de operaciones clínicas del Dr. Jordi Roma, con un background de más de 100 ensayos clínicos en su haber.

ENSAYOS CLÍNICOS

APROBACIÓN DE UN MEDICAMENTO

Requiere de varios ensayos



- Situación actual de Pharmamel en cuanto al desarrollo clínico con respecto al proceso completo para la aprobación de un nuevo medicamento.

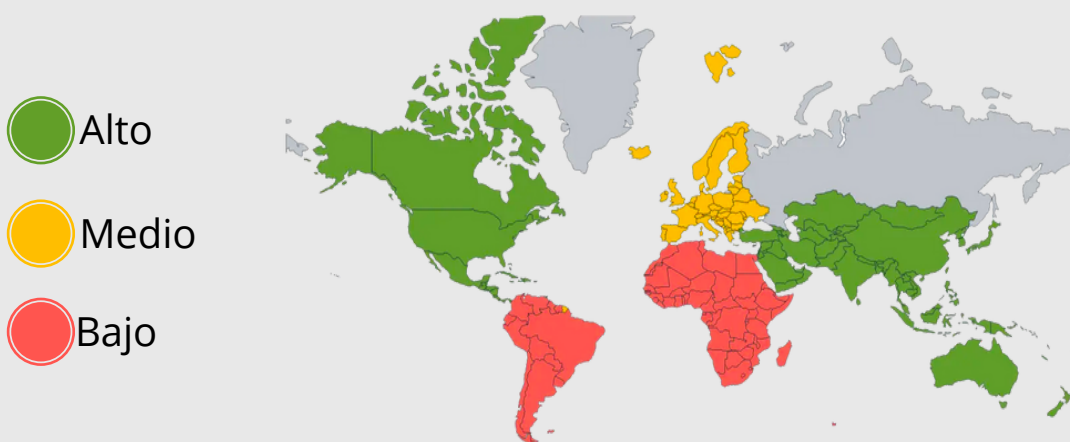
Mercado Sepsis.

La causa más común de muerte en cualquier país del mundo es por fallo multiorgánico, especialmente debido a casos de sepsis.

En 1990 se estimaron unos 60.2 millones de casos de sepsis y 15.7 millones muertes en el mundo. Esta cifra bajó algo en 2017, con unos 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes. En 2020 vuelven a elevarse los casos de sepsis hasta unos 50 millones en el mundo, con 12-15 millones de muertes.

Una de cada cinco muertes en el mundo está asociada a la sepsis, incluyendo un número muy elevado de niños en zonas pobres. Además, muchos de aquellos que sobreviven a la sepsis presentan complicaciones importantes a lo largo de su vida.

Mercado: tratamiento y terapia para sepsis – crecimiento por regiones



TENDENCIAS

Estados Unidos tiene una crisis de septicemia de US\$ 27,000 millones

La sepsis es una afección que avanza con rapidez y se desencadena cuando el intento del propio organismo de combatir una infección externa daña tejidos y órganos.

SAUD

La sepsis: el “asesino silencioso” que mata más personas que el cáncer

También se la conoce como septicemia y es una enfermedad difícil de detectar, por lo que demanda estar alerta ante infecciones de todo tipo.

4 de septiembre de 2018

La Sepsis mortal, prioridad global pero infravalorada por la mayoría de los sistemas de salud en todo el mundo – Día Mundial de la Sepsis, 13 de septiembre

Día Mundial de la Sepsis, 13 de septiembre - La Alianza Mundial contra la Sepsis dice que no se está haciendo lo suficiente para frenar la sepsis, una de las complicaciones clínicas mortales más prevalentes pero mal diagnosticadas, y designada como una

Global Sepsis Alliance

Chair: Konrad Reinhart
Vice Chair: Niranjan Kishoreon
Chief Executive Officer: Rose Daniels
Secretary: Flavia Machado
Treasurer: Simon Finler
Governance: Ray Schachter
General Manager: Marvin Zuck

Modelo de negocio.

La sepsis aumenta en un 1,5% anual, debido a la falta de tratamiento y a la resistencia a los antibióticos, que también eleva la mortalidad.

Actualmente se calcula en más de **50 millones de casos y 12-15 millones de muertes**. En USA es la enfermedad más costosa para tratar, más que el cáncer o las enfermedades cardiovasculares.

En USA se producen más de **1,7 millones de casos/año, con 270.000 fallecidos por esta causa, originando un coste de más de 62 mil millones de dólares/año**, similares cifras se producen también en la UE.

Según , el coste de cada paciente de sepsis es:

- Hospitalización = 21.654,00€ (74%)
- Diagnóstico = 3.457,00€ (12%)
- Gasto farmacéutico = 3.991,00€ (14%)
- **Total = 29,102.00 €/paciente**

En base a los resultados clínicos obtenidos en fase II, **el inyectable de melatonina intravenosa reduce la mortalidad, así como la estancia hospitalaria en más de un 20%**.

El objetivo de Pharmamel es desarrollar el ensayo clínico en fase III y **obtener el registro de fármaco en la EMA y FDA, para su posterior licencia a la farmaindustria.**

Desarrollado el fármaco, Pharmamel licenciará B2B para su comercialización, distribución y aplicación mundial.

Situación actual Pharmamel.

1.- Estatus societario – corporativo.

Pharmamel Spin-Off de la Universidad de Granada, posee la licencia tecnológica del Servicio Andaluz de Salud y la Universidad de Granada de un inyectable de melatonina intravenosa para tratar la sepsis (primera causa de muerte en el mundo).

Tras realizar dos ensayos clínicos en fase II y demostrar con éxito la seguridad y la eficacia del fármaco, la compañía tiene el candidato perfecto a fármaco. Pero para ello, Pharmamel ha de abordar el desarrollo del ensayo clínico fase III y obtener la autorización de comercialización por parte de la EMA y la FDA para su posterior licencia a la industria farmacéutica.

Para este último estadio, la compañía requiere una inversión de 7.000.000 €.

Durante los 10 años de vida de la compañía, se han realizado varias ampliaciones de capital. Y tras agotar la capacidad inversora de los propios socios, así como de pequeños inversores privados, decidimos preparar la compañía para una campaña externa, recurriendo por ello a la plataforma de crowdfunding regulada por la CNMV Capital Cell, consiguiendo levantar en esta ronda de ampliación de capital 1.600.000 € a una valoración pre-money de 31.000.000 €.



Tras la exitosa ronda de ampliación de capital desarrollada en la plataforma regulada por la CNMC Capital Cell, el proyecto de Pharmamel adquiere el respaldo de más de **450 nuevos accionistas especializados en biotecnología**, así como la valoración positiva de:



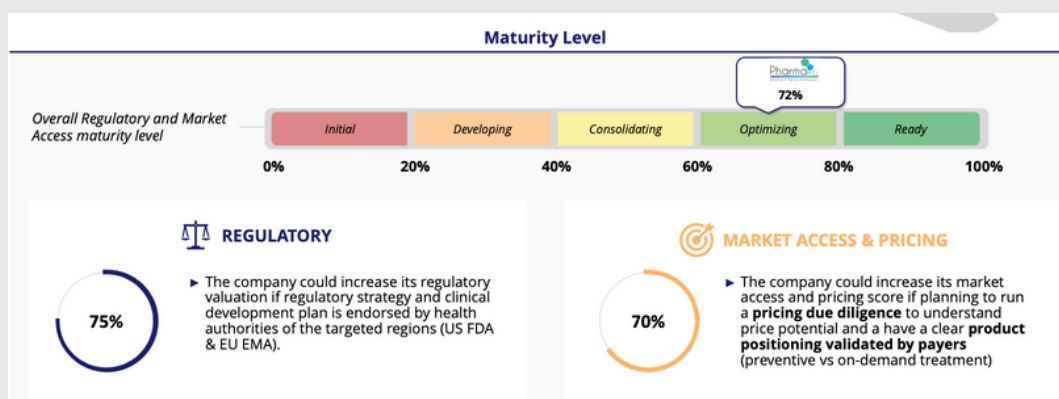
Red independiente y exclusiva de expertos de la industria de ciencias de la vida e inversión. Sólo las propuestas que reciben respuestas positivas en innovación, ciencia, finanzas, logran pasar con éxito hasta la etapa de campaña de financiación de Capital Cell.



Agencia de propiedad industrial (PI), sus agentes europeos de patentes valoran la PI de empresas que acuden a Capital Cell y solo aquellas con una protección y libertad de operación satisfactorias son aprobadas para su financiación.



Consultoría internacional que proporciona un conjunto de servicios integrados diseñados para ayudar a las empresas del sector sanitario y de las ciencias de la vida. Su equipo de market access y regulatoria evalúa cada proyecto y solo aquellos aprobados son financiados a través de Capital Cell.



Disponemos de candidato a fármaco, preparado para iniciar un ensayo clínico fase III. Dicho desarrollo, conlleva una gran necesidad de inversión, tanto tecnológica como humana que requiere una nueva propuesta financiera para Pharmamel.

Tras obtener los **prometedores resultados de los ensayos clínicos** en sepsis y Covid-19, la consultora internacional en asuntos regulatorios **Veristat, desarrolló para Pharmamel el Road Map regulatorio, que esboza el camino a seguir para obtener el registro de fármaco en la EMA y FDA.**

Tras el **análisis de Veristar**, se ha realizado una **valoración de Pharmamel** por una compañía independiente y especializada en empresas biotech, tras el análisis de esta, **Pharmamel es valorada en 146 millones de euros**, que tras aplicar un descuento por **margen de seguridad del 40%**, la valoración de la compañía es de 87 millones de euros, si a esta valoración, se le aplicará un **descuento por iliquidez, la valoración actual de Pharmamel es de 70 millones de euros.**

Tras un análisis de la situación, así como de las distintas alternativas financieras posibles, **abogamos por iniciar el camino para salir a cotizar en Euronext**, ya que esta vía nos brinda las siguientes oportunidades:

- Visibilidad y posicionamiento estratégico e internación de Pharmamel para futuras operaciones de licencia.
- Obtención/captación de los recursos necesarios a corto plazo.
- Oportunidad de salida a nuevos y actuales accionistas.

Tras el éxito de la ronda de ampliación de capital desarrollada en Capital Cell, actualmente, **Pharmamel dispone de los recursos suficientes para iniciar el proceso de salida a cotizar e iniciar los primeros estadios del ensayo clínico fase III.**

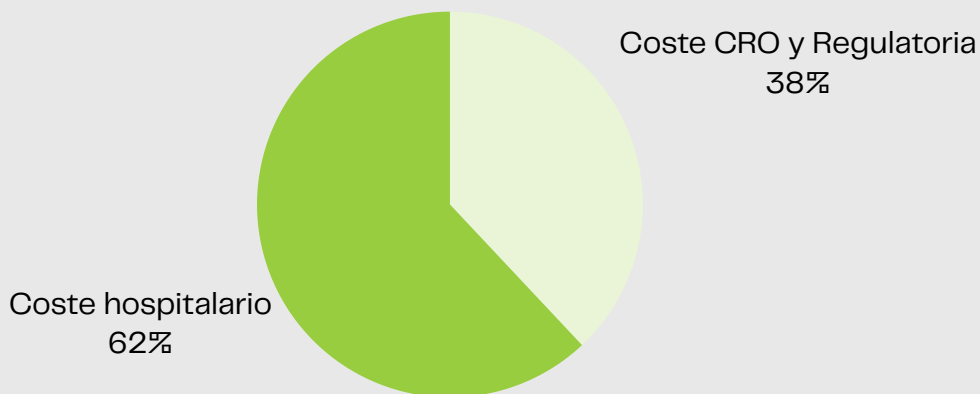
Situación actual Pharmamel.

B.- Estatus clínico.

Tras completar con éxito dos ensayos clínicos fase II y demostrar la efectividad y eficacia del nuevo fármaco de melatonina intravenosa, la CRO Veristar, relizó para Pharmamel el “Road Map” regulatorio y clínico, para el desarrollo del ensayo clínico fase III. Adicionalmente a esto, Pharmamel, ha incorporado al **Dr. Jordi Roma (Ex-director médico de Novartis** y primer español en conseguir la autorización de fármaco por parte de las autoridades europeas).

Tras el informe y las validaciones de Veristat, así como esta nueva incorporación al equipo técnico de la compañía, Pharmamel dispone del plan estratégico clínico para llevar a cabo este último estadio clínico.

Coste ensayo clínico fase III: 6.530.500 €



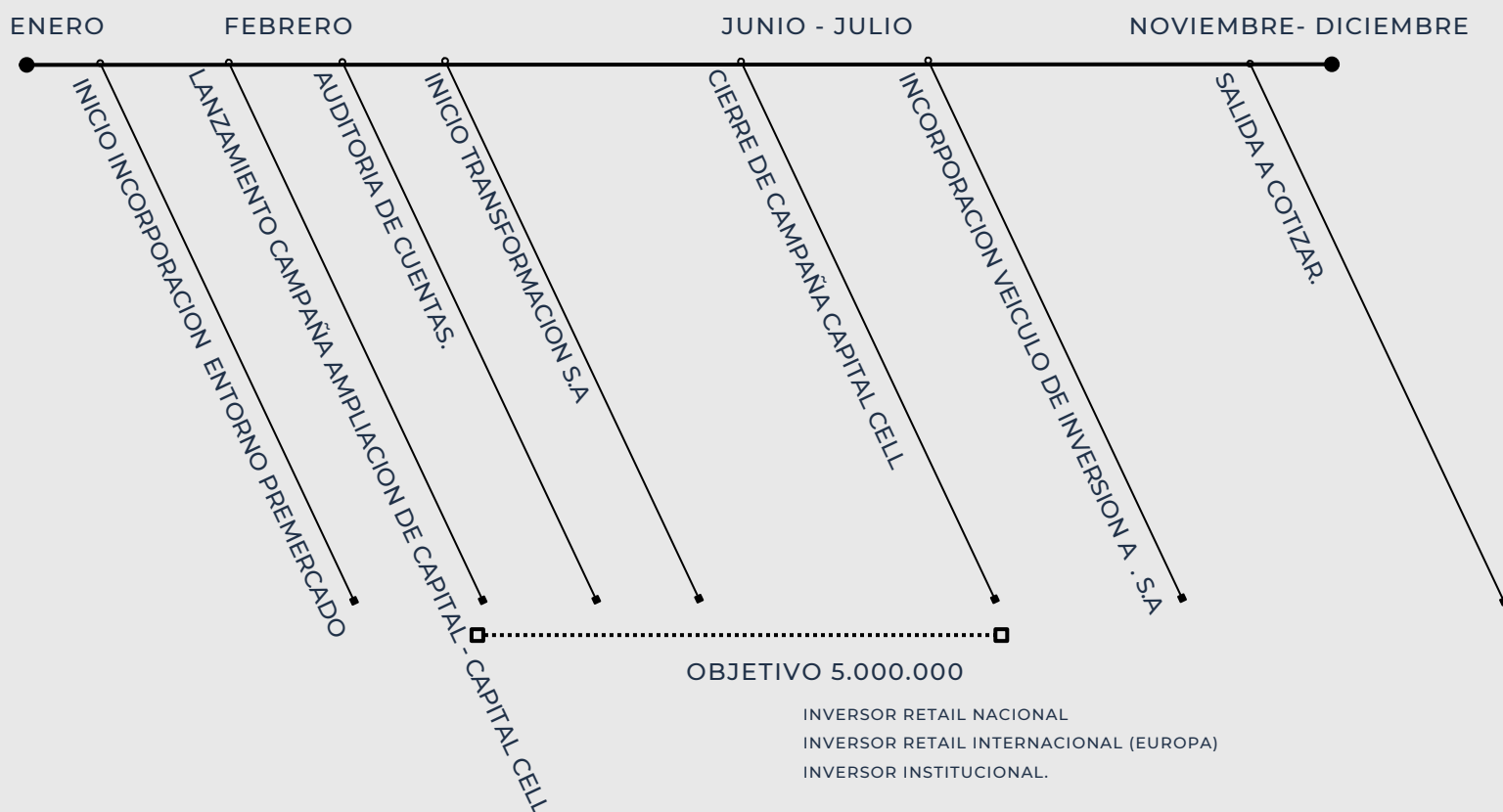
PROJECT PERIOD	DURATION
Start Up	3 months
Enrollment	6 months
Conduct	7 months
Reporting and Close Out	4 months
Overall Duration	20 months

Próximos pasos.

Pharmamel y su Junta General de Accionistas, celebrada el pasado 24 de noviembre de 2023, aprobó por unanimidad iniciar el proceso de salir al mercado **cotizado scale o growth**, nacional o europeo, vinculándonos para ello con el socio estratégico **Armanext**, que actuará como asesor registrado o listing esponsor.

La estrategia que llevaremos a cabo en colaboración con Armanext,, para la captación de capital, será híbrida, abordando simultáneamente tanto la captación de capital privado y especializado B2B, como la captación minorista.

En base a esta estrategia, Pharmamel dispone de un acuerdo estratégico con la plataforma **Capital Cell**, para iniciar una nueva campaña de ampliación de capital Pre-Ipo, está se iniciará una vez obtenida la aprobación por parte del comité de admisiones, además, de cara a este nueva campaña, **Pharmamel dispone de 550.000 comprometidos mediante cartas de intención**, que serán ejecutadas una vez que la compañía disponga de la aprobación del comité de admisiones.



Proyecciones y flujos de caja.

nov-23	nov-dic 2023	1 Sem 24	2 Sem 24	2024
Efectivo (principio del mes)	123.714,31 €	655.639,36 €	297.916,32 €	655.639,36 €
ENTRADAS DE EFECTIVO	1.122.436,90 €	1.000.000,00 €	2.630.000,00 €	3.630.000,00 €
Ampliacion Capital Cell	1.122.436,90 €	- €	- €	- €
Accionistas pendientes desembolso	- €	- €	350.000,00 €	350.000,00 €
Ampliaciones Capital	- €	1.000.000,00 €	1.500.000,00 €	2.500.000,00 €
Devoluciones de IVA	- €	- €	380.000,00 €	380.000,00 €
Tax Lease	- €	- €	400.000,00 €	400.000,00 €
SALIDAS DE EFECTIVO	590.511,85 €	1.357.723,04 €	2.551.961,79 €	3.909.684,83 €
CRO	181.500,00 €	447.700,00 €	798.600,00 €	1.246.300,00 €
ENSAYO CLINICO	- €	484.000,00 €	1.452.000,00 €	1.936.000,00 €
EURONEXT	6.050,00 €	30.250,00 €	60.500,00 €	90.750,00 €
GASTOS ESTRUCTURALES	237.945,92 €	267.695,25 €	151.750,00 €	419.445,25 €
Patentes/Tasas	- €	39.000,00 €	39.000,00 €	78.000,00 €
Prestamos Privados	157.990,00 €	68.000,00 €	- €	68.000,00 €
Intereses financieros y amor. principal	7.025,93 €	21.077,79 €	50.111,79 €	71.189,58 €
TESORERÍA INICIAL	123.714,31 €	655.639,36 €	297.916,32 €	655.639,36 €
CASH FLOW	531.925,05 €	-357.723,04 €	78.038,21 €	-279.684,83 €
TESORERÍA FINAL	655.639,36 €	297.916,32 €	375.954,53 €	375.954,53 €

nov-23	2025	TOTALES
Efectivo (principio del mes)	375.954,53 €	123.714,31 €
ENTRADAS DE EFECTIVO	5.860.000,00 €	10.612.436,90 €
Ampliacion Capital Cell	- €	1.122.436,90 €
Accionistas pendientes desembolso	- €	350.000,00 €
Ampliaciones Capital	4.000.000,00 €	6.500.000,00 €
Devoluciones de IVA	860.000,00 €	1.240.000,00 €
Tax Lease	1.000.000,00 €	1.400.000,00 €
	- €	- €
SALIDAS DE EFECTIVO	5.058.232,73 €	9.558.429,40 €
CRO	1.597.200,00 €	3.025.000,00 €
ENSAYO CLINICO	2.904.000,00 €	4.840.000,00 €
EURONEXT	90.750,00 €	187.550,00 €
GASTOS ESTRUCTURALES	303.500,00 €	960.891,17 €
Patentes/Tasas	78.000,00 €	156.000,00 €
Prestamos Privados	- €	225.990,00 €
Intereses financieros y amor. principal	84.782,73 €	162.998,24 €
TESORERÍA INICIAL	375.954,53 €	123.714,31 €
CASH FLOW	801.767,27 €	1.054.007,50 €
TESORERÍA FINAL	1.177.721,81 €	1.177.721,81 €

Anexos.

El proyecto (versión ampliada)

Análisis y evaluación reglamentaria.

Socios estratégicos.

Alianzas estratégicas.

El proyecto (versión ampliada)

SEPSIS

La sepsis se caracteriza por una respuesta inflamatoria excesiva en respuesta a un agente infeccioso. Un análisis exhaustivo del estado actual de la sepsis en el mundo se ha publicado recientemente (Rudd KE et al. The Lancet 2020; 395:200-211).

La causa más común de muerte en cualquier país del mundo es por fallo multiorgánico. En 1990 se estimaron unos 60.2 millones de casos de sepsis y 15.7 millones muertes en el mundo. Esta cifra bajó algo en 2017, con unos 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes. En 2020 vuelven a elevarse los casos de sepsis hasta unos 50 millones en el mundo, con 12-15 millones de muertes. Una de cada cinco muertes en el mundo está asociada a la sepsis, incluyendo un número muy elevado de niños en zonas pobres. Además, muchos de aquellos que sobreviven a la sepsis presentan complicaciones importantes a lo largo de su vida.

Aunque la mayoría de los casos ocurren en países de ingresos bajos o medios, la sepsis sigue siendo la primera causa de muerte en los hospitales de cualquier país el mundo. Solamente en USA, su coste se estima en más de 62.000 millones de dólares/año, siendo similar en la UE.

No hay actualmente tratamientos específicos que puedan controlar dicha respuesta inflamatoria y fallo multiorgánico, de ahí que siga la mortalidad tan elevada. La OMS urge a todos los países para identificar, prevenir y tratar la sepsis.

El tratamiento primario de la sepsis es con antibióticos para frenar la infección, así como fluidoterapia para recuperar la presión arterial. No obstante, esas medidas no son suficientes para reducir esta patología, como se comenta arriba.

La OMS considera de alta prioridad encontrar un tratamiento para la sepsis. Se están realizando actualmente ensayos clínicos para encontrar un fármaco eficaz frente a la sepsis, pero sin ningún resultado positivo.

El problema es que no hay ningún fármaco que, además de ser efectivo, no tenga efectos secundarios importantes.

Esta situación se debe a que la sepsis es una respuesta muy compleja que incluye, además de una activación exagerada de la respuesta de la inmunidad innata, un estado de estrés oxidativo, por la producción excesiva de radicales libres, que dañan todos los tejidos; estos radicales libres provocan una disfunción mitocondrial que, junto a la tormenta de citoquinas derivada de la inflamación, causan fallo multiorgánico y muerte del paciente.

Es decir, un fármaco eficaz frente a la sepsis debe cumplir los siguientes criterios:

- Inhibir la respuesta de la inmunidad innata, en sus dos vías principales que están activadas en la sepsis: la vía de NF- κ B, y la vía del inflammasoma NLRP3. Mientras que hay medicamentos que frenan la primera vía (como los corticoides), no hay ninguno frente a la segunda vía, que fue descrita por nosotros como la responsable de la gravedad de la sepsis.
- Frenar la producción de radicales libres durante la sepsis.
- Activar la función mitocondrial y producción de ATP, la moneda energética de la célula.

Estas tres funciones las cumple en su totalidad y con altísima eficacia la melatonina.

LA SOLUCIÓN: INYECTABLE DE MELATONINA.

Tras descubrir la melatonina extrapineal, analizamos sus propiedades en la célula, concluyendo que posee unas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y protectoras mitocondriales de altísima eficacia.

Por esos motivos, decidimos usar la melatonina frente a la sepsis. Para ello, hicimos una extensa experimentación animal en modelos de sepsis en ratas y ratones, incluyendo sepsis inducida por administración de lipopolisacáridos bacterianos, y sepsis inducida por punción cecal (más similar a la sepsis humana).

Una vez demostrada la alta eficacia de la melatonina administrada mediante inyección intraperitoneal o subcutánea en esos animales, así como demostrar la ausencia de efectos secundarios negativos a nivel hepático, renal, cardiovascular y metabólico, solicitamos un ensayo clínico a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para usar dicha melatonina en la sepsis clínica.

La AEMPS nos indicó que, para administrar la melatonina via intravenosa (IV) en pacientes de sepsis (ya que la oral no es útil en los pacientes en la UCI por los problemas de absorción intestinal que presentan), y dado que no había en el mercado ningún inyectable de melatonina, debíamos presentarle antes la formulación adecuada. Esto nos llevó a formular y patentar un inyectable de melatonina para uso humano (y veterinario), frente a procesos inflamatorios, pero también frente a patologías que cursen con aumento de radicales libres y disfunción mitocondrial.

El inyectable de melatonina está patentado (ES2392903B1, PCT/ES2015/070236) como una preparación de melatonina estable a largo plazo para frenar los procesos inflamatorios y, específicamente, para la sepsis.

Esta formulación para uso intravenoso permite una excelente biodisponibilidad del producto alcanzando rápidamente los niveles terapéuticos en sangre.

Además, la melatonina tiene muy poca o ninguna toxicidad, y los excipientes usados en la formulación son ampliamente usados en productos inyectables farmacéuticos humanos.

Resultados del Ensayo clínico en Fase II en España: Prevención del MODS mediante la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica a través de la administración de melatonina en pacientes quirúrgicos con sepsis severa, N° EudraCT: 2008-006782-83.

El inyectable intravenoso de melatonina (patente ES2392903B1, PCT/ES2015/070236, propiedad de Pharmamel), está extendida actualmente a los siguientes países:

HE Ref.:	COUNTRY	APPLICATION N°	FILING DATE	LEGAL STATUS	NEXT DEADLINES
901 673	US	15/129,327	27/3/15	Under Examination	—
901 674	EP (EUROPE)	15 769 253.4	27/3/15	Under Examination	31.03.2022 - Annuity
901 703	BR (BRASIL)	BR1120160223942	27/3/15	Under Examination	27.06.2022 - Annuity
906 773	CN (CHINA) Divisional	2021115548860	27/3/15	Under Examination	—

y ha sido probado en un ensayo clínico en Fase II autorizado por la AEMPS, para evaluar su toxicidad y eficacia.

Se trata del primer ensayo clínico con melatonina intravenosa en pacientes con sepsis. Los pacientes del ensayo clínico presentaron sepsis severa requiriendo intervención quirúrgica abdominal.

Se trata de un ensayo a doble ciego, 14 pacientes placebo y 15 con melatonina IV administrada a la dosis de 60 mg/día durante 5 días. Los pacientes se siguieron hasta su alta hospitalaria.

Tratamiento:

Melatonina: solución en ampollas de 6 mg de melatonina/mL, total 10 mL = 60 mg. Una ampolla (60 mg) día durante 5 días.

Placebo = mismo excipiente del inyectable de melatonina, y mismo volumen inyectado.

Resultados principales:

- 1.La estancia hospitalaria se ha reducido en un 20% en los pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- 2.La mortalidad en el grupo de melatonina (20%) se ha reducido con respecto al grupo placebo (35,7%). SOFA, una escala que indica la evolución del paciente con sepsis, se redujo en el grupo tratado con melatonina frente al placebo, indicando una mejor evolución del primero.
- 3.El estrés oxidativo y el daño oxidativo fueron menores en el grupo tratado con melatonina que en el placebo.
- 4.La actividad del sistema inmunitario muestra una reducción de neutrófilos y un aumento de linfocitos, lo que proporciona un índice NLR (neutrófilos/linfocitos ratio) mucho menor en el grupo de melatonina que en el placebo, demostrando una evolución positiva de los pacientes sépticos tratados con melatonina.
- 5.Otros marcadores de inflamación como la procalcitonina también mostraron una reducción significativa en el grupo de melatonina, otro indicativo de la mejoría inflamatoria de estos pacientes comparados con los el placebo.
- 6.Los resultados también indican total ausencia de toxicidad a nivel hepático, cardiovascular, renal, así como metabólica.

Esta formulación inyectable tiene muchas otras aplicaciones para controlar la inflamación en patologías cardiovasculares, ictus, recuperación post-quirúrgica, prematuros, infecciones virales y bacterianas, etc.

COVID-19

Ante una pandemia como la que nos enfrentamos hoy por COVID-19, las preguntas de cómo combatir estas amenazas y cómo reducir la letalidad de las personas infectadas son cruciales. **Las soluciones son especialmente urgentes cuando se carece de terapias específicas disponibles.**

La vacunación es muy importante pero surgen nuevas variantes. Incluso para los coronavirus conocidos desde hace mucho tiempo, su variabilidad genética conduce a varios subtipos que difieren en su apariencia de un año a otro, como la gripe estacional, que requiere repetidas adaptaciones de las vacunas.

La alternativa a las vacunas requiere la identificación de un fármaco que controle al virus. Para ello es necesario que el posible medicamento antiviral interfiera con procesos intracelulares como la unión con las proteasas de la célula huésped, la interferencia con la fusión de la envoltura viral con las membranas de la célula huésped, la replicación del virus o la liberación de viriones.

En el caso del SARS-CoV2, hasta el momento actual, existen grandes limitaciones para identificar medicamentos antivirales que controlen al virus.

El fármaco antipalúdico cloroquina que se utilizó en la covid-19, presentó numerosos efectos secundarios y, es por ello, que se dejó de utilizar. También requiere investigación adicional el mesilato de camostato, un inhibidor de la proteasa de la superficie de la célula huésped necesaria para la entrada endocítica del virus SARS-CoV-2 después de su fijación, pero que no ha proporcionado resultados significativos. La aplidina (plitidepsin) se ha usado en una prueba de eficacia en paciente de covid-19, y los resultados publicados hablan de una buena eficacia in vitro pero no en pacientes.

Actualmente, se está comercializando tanto en USA como en la UE un fármaco de Pfizer, Paxlovid, que parece tener cierta eficacia frente al SARS-CoV-2, aunque requiere su testeo en los próximos años.

En una publicación reciente sobre reutilización de fármacos antivirales, y por cuantificación de la interacción entre el interactoma HCoV-huésped y los targets farmacológicos en la red de interacción proteína-proteína humana, se se ha identificado a la melatonina como potencial fármaco anti-HCoV (Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2)

El análisis de **la melatonina como fármaco potencial en la pandemia por COVID-19** debe hacerse desde la perspectiva del control de las respuestas del huésped ante la infección viral, especialmente con respecto a las progresiones graves de la enfermedad ya que estas **respuestas inflamatorias suelen ser mortales**. Debe notarse que la alta mortalidad de las enfermedades infecciosas por virus como el COVID-19, SARS, Ébola, MERS o la gripe aviar es causada por una respuesta inmune innata no controlada con inflamación destructiva.

SITUACIÓN ACTUAL

Los mecanismos subyacentes para la alta mortalidad de dichas infecciones virales implican ataque de radicales libres e inflamación destructiva en numerosos tejidos y órganos. Así como en el Ébola el efector principal es el sistema vascular, en el caso del COVID-19 lo es el pulmón. Si bien las respuestas están vinculadas al daño del sistema inmune innato del huésped, en varios casos, se ha hecho evidente una contribución viral directa a la inflamación. Por ejemplo, se ha demostrado que la viroproteína ORF3a de SARS-CoV activa el inflamasoma NLRP3, a través de ubiquitinación.

Como se conocen agentes que previenen la activación de NLRP3, los tratamientos antiinflamatorios son prometedores. Sin embargo, el uso de medicamentos antiinflamatorios con propiedades inmunosupresoras como los glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no son recomendables para el combate de una enfermedad infecciosa.

Es así altamente deseable la identificación de moléculas que combinen efectos antiinflamatorios con acciones inmunoestimulantes, especialmente de la respuesta de la inmunidad adaptativa. Un agente que posee estas propiedades duales es la melatonina.

En la infección por COVID-19, la formación de radicales libres y la reacción inflamatoria masiva están asociadas con la liberación de gran cantidad de citoquinas ("tormenta de citoquinas"). Los patógenos per se sirven como PAMPs (pathogen associated molecular patterns), patrones moleculares que desencadenan una "tormenta de citoquinas" primaria mientras que las moléculas dañadas de la célula huésped funcionan como DAMPs (dangerous associated molecular patterns), patrones moleculares responsables de una "tormenta de citoquinas" secundaria. Esto se convierte en un círculo vicioso y, si no se interrumpe, se producen daños masivos en tejidos y órganos y la posible muerte.

La mayoría de las enfermedades virales mencionadas son autolimitadas por una respuesta inmune adaptativa que depende de la proliferación celular y, por tanto, requiere varias semanas para desarrollarse. En este período de ventana, los pacientes son vulnerables y la mortalidad es alta.

El control de la respuesta inmune innata y la reducción de la inflamación durante este período aumenta la tolerancia de los pacientes y disminuye la mortalidad en la infección mortal por virus.

La melatonina es un poderoso eliminador de radicales libres para reducir el daño oxidativo de los tejidos, y también es un agente antiinflamatorio efectivo para deprimir la "tormenta de citoquinas". Como resultado, **la melatonina puede aumentar la tolerancia del huésped a los patógenos y ahorrar un tiempo precioso** para que los pacientes desarrollen una respuesta inmune adaptativa y finalmente se recuperen del ataque de los patógenos. Además, la melatonina también promueve la respuesta inmune adaptativa al aumentar la proliferación de linfocitos T y las células B para generar anticuerpos específicos.

Numerosos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la melatonina en las infecciones virales mortales en diferentes modelos animales, y su eficacia terapéutica en pacientes con shock séptico.

En el proceso de infección celular por el virus Sars Cov2Sa, juegan un papel muy importante, además de los procesos inflamatorios y prooxidantes, **las catepsinas**, que son unas proteínas con actividad proteolítica. Estas proteasas **son fundamentales para la entrada del virus en la célula.** El virus se une a su receptor ACE2 y, mediante la activación de las catepsinas, se facilita la formación del endosoma y su entrada en la célula.

Se ha demostrado que la melatonina inhibe las catepsinas inhibiendo la proliferación del virus. Por tanto, debido a los numerosos estudios existentes sobre las propiedades de la melatonina, se ha realizado un estudio de su efectividad frente a las proteínas de envoltura y nucleocápside de 2019-nCoV/SARS-CoV-2. Usando análisis de proximidad, Zhou y cols. han priorizado una serie de moléculas potenciales ante el virus, entre ellas la melatonina.

Resultados: Ensayo clínico de fase II, unicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para explorar la eficacia y seguridad de melatonina i.v. en pacientes con covid-19 ingresados en la UCI (estudio melcovid) EudraCT 2020-001808-42.

Se ha usado el mismo inyectable intravenoso de melatonina (patente ES2392903B1, PCT/ES2015/070236, propiedad de Pharmamel), que el utilizado en el ensayo clínico de sepsis. Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la melatonina se ejercen a altas dosis de la misma.

Las dosis se han seleccionado de acuerdo a numerosos experimentos en modelos animales de sepsis y de mucositis, en nuestro Grupo de Investigación, que permitieron calcular la dosis equivalente humana, que oscila entre 50 y 500 mg/día para su uso en la covid-19.

Estas altas dosis de melatonina en pacientes ya han sido ensayadas en dos ensayos clínicos de dos diferentes formulaciones: uno, el ensayo clínico en Fase II (EudraCT: 2008-006782- 83) en pacientes con sepsis ya indicado, a la dosis de 60 mg IV/día durante 5 días, con resultados muy importantes, y otro ensayo clínico en Fase II (EudraCT: 2015-001534-13) con un gel oral de melatonina, a la dosis de 1,5 gramos/día durante el tratamiento (2-3 semanas), frente a la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimio y/o radioterapia, también con excelentes resultados.

En ningún caso se observaron efectos secundarios a nivel hepático, renal, cardiovascular y metabólico, ni de ningún otro tipo. Numerosos estudios avalan la seguridad y ausencia de efectos secundarios de la melatonina a dosis altas.

A tenor de lo expuesto anteriormente y ante la situación sanitaria por la que atraviesa el mundo, tenemos evidencias científicas y clínicas que el inyectable de melatonina intravenosa es útil para tratar a los pacientes infectados con Covid-19.

Las soluciones a esta situación son especialmente urgentes cuando se carece de terapias específicas disponibles. La vacunación es importante, pero un tratamiento es fundamental ya que, a pesar de la vacunación, las personas se siguen infectando con el valor añadido de que van apareciendo nuevas variantes que pueden ser más contagiosas que las anteriores.

Por tanto, la pandemia finalizará cuando se tenga un tratamiento. Hasta el momento, no hay tratamientos eficaces aunque se están ensayando una gran diversidad de moléculas. Por ello, la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios nos autorizó la realización de un ensayo clínico fase II en pacientes con Covid-19.

Se trata de un ensayo a doble ciego, 6 pacientes tratados con placebo y 12 con melatonina IV a la dosis de 5 mg/kg/día/4 veces día/ durante 7 días. Los pacientes se siguieron hasta su alta hospitalaria.

Tratamiento:

Melatonina: solución en ampollas de 6 mg de melatonina/mL, total 10 mL = 60 mg. Dosis de 5 mg/kg/día durante 7 días, con un máximo de 500 mg/día/7 días.

Placebo = mismo excipiente del inyectable de melatonina y mismo volumen inyectado.

Resultados principales:

- 1.Reducción de la estancia hospitalaria en un 25% en los pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- 2.Reducción del tiempo de ventilación mecánica en un 40% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo
- 3.Reducción de la ventilación mecánica invasiva del 23% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- 4.Mayor tiempo de ventilación mecánica no invasiva del 55% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
- 5.Reducción de los marcadores de inflamación aguda (ferritina, dímero D, IL-6) en pacientes tratados con melatonina frente a placebo.
- 6.Aumento de linfocitos y reducción de neutrófilos en pacientes tratados con melatonina frente al placebo
- 7.Los resultados indican una mejoría inflamatoria de los pacientes tratados con melatonina, ya que estos presentan una reducción de las citoquinas proinflamatorias y de la inmunidad humoral, y una mejora de la inmunidad celular comparado con el grupo placebo.
- 8.Además, no ha habido signos de toxicidad ni de efectos adversos.

Bibliografía:

- Rudd et al. The Lancet 2020; 395: 200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- García et al. Faseb J. 2015; doi: 10.1096/fj.15-273656.
- World Health Statistics, World Health Organization, 2018.
- Gao et al. BioSci. Trends 2020;4:72-73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- Hoffmann et al. Cell 2020; DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Zhou Cell Discovery. 2020:DOI.org/10.1038/s41421-020-0153-3 et al.
- Tan DX, Hardeland R (2020). Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation: focus on COVID-19. Melatonin Research. 3, 120-143. DOI.org/10.32794/mr11250052.
- Hen IY, et al. (2019) Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. Front. Microbiol. 10: 50.
- Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, García-Corzo L, López LC, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2012) Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. J Pineal Res; doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00931.
- Hou Y, Hou Y, Shen J, Huan Y, Martin W, Feixiong Cheng F (2020). Network- based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-Co. Cell Discovery. DOI.org/10.1038/s41421-020-0153-3.

Análisis y evaluación reglamentaria.




Early Market Access and Regulatory Assessment for Pharmamel

November 21, 2022

Marc Manau
Associate Director, Global Market Access
T: +34 637 92 12 21
E: Marc.Manau@AliraHealth.com

Daniel García
Director, Regulatory affairs
T: +34 936 555 505
E: Daniel.Garcia@AliraHealth.com

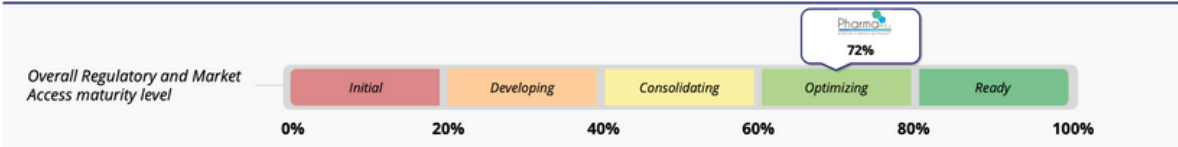


Maturity Assessment

The company understands the regulatory and market access needs but still requires some actions in the Regulatory setting to be well-prepared for the following investment rounds

! All insights and conclusions are based in the 1h interview with the company team and review of the pitch deck. **No extra primary or secondary research** has been done to validate conclusions

Maturity Level



Stage	Percentage
Initial	0% - 20%
Developing	20% - 40%
Consolidating	40% - 60%
Optimizing	60% - 80%
Ready	80% - 100%

REGULATORY

75%


- The company could increase its regulatory valuation if regulatory strategy and clinical development plan is endorsed by health authorities of the targeted regions (US FDA & EU EMA).

MARKET ACCESS & PRICING


70%

- The company could increase its market access and pricing score if planning to run a **pricing due diligence** to understand price potential and a have a clear **product positioning validated by payers** (preventive vs on-demand treatment)

Note



2



Positive Aspects

Pharmamel has a promising product that could cover a high-unmet need with a robust regulatory strategy and a good stakeholder mapping in the melatonin arena



All insights and conclusions are based in the 1h interview with the company team and review of the pitch deck. No extra primary or secondary research has been done to validate conclusions

Relevance	Description	Area
Unmet needs	<ul style="list-style-type: none"> Pharmamel is in the process to launch an effective treatment to prevent or treat sepsis shock. This could be seen from payer's perspective as a covering of a high-unmet need if the treatment can prevent/reduce mortality and/or reduce high costs associated with the treatment 	
Stakeholder mapping	<ul style="list-style-type: none"> The company has a good stakeholder mapping with important KOLs in the melatonin arena and pharmacology The stakeholder mapping should now focus on obtaining KOLs at the sepsis clinical level 	
Regulatory Strategy	<ul style="list-style-type: none"> The company has a regulatory gap analysis in place describing the applicable guidelines and standards and a description of the requirements to enter the EU & US market, covering both Sepsis and Covid-19 indications, although the scope of the future MAA will be the sepsis indication. 	
Preclinical Development and unmet needs	<ul style="list-style-type: none"> Nonclinical evidence has been generated to support current stage of development. Further nonclinical analysis are expected to cover the future Phase 2/3 clinical trial and the MAA. The company seems to have a clear understanding of the implications. The company has a clear understanding of alternative therapies for the management of sepsis. The company is targeting to cover an unmet medical need. Planned single pivotal trial is reasonable approach from a regulatory standpoint. 	

MAA: Marketing Authorization Application; SoC: Standard of Care; KOL: Key Opinion Leaders

Main Challenges and Key Actions

There are some challenges that should be solved before moving into new phases of development to ensure success both in regulatory and market access & pricing phases



All insights and conclusions are based in the 1h interview with the company team and review of the pitch deck. No extra primary or secondary research has been done to validate conclusions

Challenge	Key Action	Challenge	Key Action
<p>1 Timelines</p> <ul style="list-style-type: none"> Although overall commercial strategy is clear, timelines described on the deck may not be realistic based on the fact that the clinical strategy has not been agreed with neither the EMA/FDA. Additional regulatory requirements such as PIP/IPSP compliance should be contemplated 		<p>1 Pricing expectations</p> <ul style="list-style-type: none"> A pricing due diligence to understand the price potential of melatonin for the treatment of sepsis shock could be needed for potential investors and/or license agreements Understanding what is the price expectation of payers' of a well-known active substance for a new indication will be key to understand price expectations 	
<p>2 Pivotal Phase 3 Design In agreement with regulatory authorities</p> <ul style="list-style-type: none"> Considering that the planned phase 3 trial will be pivotal for marketing authorization, Health authority (FDA & EMA) endorsement of main elements of the study (e.g., number of patients, clinical endpoints) should be sought before trial initiation. 		<p>2 Product positioning</p> <ul style="list-style-type: none"> It will be key for the out-licensing and/or pricing negotiation to have a clear drug positioning in terms of "preventive" treatment vs on-demand treatment for septic shock 	
<p>3 Challenge description</p> <ul style="list-style-type: none"> The clinical positioning of the product (Standalone treatment vs add-on over the standard-of-care) is key for the phase 3 design. This should be carefully discussed with health authorities. 		<p>3 Competitive landscape</p> <ul style="list-style-type: none"> A better understanding of the current clinical management of sepsis in the different countries in scope (EU 5 and US) will be needed for the final drug positioning 	
<p>4 EU & US Strategy</p> <ul style="list-style-type: none"> The company is carrying out a parallel regulatory strategy in the EU and US. The company should be able to leverage potential differences from US and EU Reg authorities in regard to clinical strategy. AH would recommend interacting with both agencies to anticipate potential differences that should be addressed. 		<p>4 QoL Data & Economic models</p> <ul style="list-style-type: none"> Future clinical trials should be designed in a way that patients' QoL and resource consumption are captured to prepare economic models in the future. This could significantly increase the price of the out-licensing agreement 	

AH: Alira Health; IPSP: Initial Paediatric Study Plan; PIP: Paediatric Investigational Plan; QoL: Quality of life



San Antonio, July 6, 2022

To the attention of the General Shareholders' Meeting of Pharmamel S.L. with VAT number B19569516, and address located at the Technology Transfer Center of the University of Granada, c/ Gran Vía, nº 48, Granada, Spain.

Dear Sir:

I, Russel J. Reiter, Professor of Cell Biology, Department of Cell Systems and Anatomy, University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX, USA, after knowing and analyzing the Pharmamel project, as well as its results and scientific strategy for the development of a melatonin-based drug against sepsis, endorse the scientific quality of the company, and I put myself available to advise and support the project.

Yours sincerely,

Russel J. Reiter, PhD



Pontificia Universidad Católica Argentina
"Santa María de los Buenos Aires"
Facultad de Ciencias Médicas

Buenos Aires, July 6, 2022

To the attention of the General Shareholders' Meeting of Pharmamel S.L. with VAT number B19569516, and address located at the Technology Transfer Center of the University of Granada, c/ Gran Vía, nº 48, Granada, Spain

Dear Sirs,

I, Daniel Cardinali, with passport number AAC717879, after knowing and analyzing the Pharmamel project, as well as its feasibility and scientific strategy for the development of a melatonin-based drug against sepsis, endorse the scientific quality of the company, and put myself available to advise and support the project.

Yours sincerely,

Daniel P. Cardinali MD. PhD
Senior Advisor, Vice-Rectorate of Scientific Research and Academic Innovation, Pontificia
Universidad Católica Argentina.
Superior Investigator Emeritus, CONICET, Argentina.
Professor Emeritus, University of Buenos Aires.
Dr. h.c. Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Spain.
Dr. h.c. Medicine, Universidad de Salamanca, Spain.
Corresponding Member, Royal Academy of Medicine, Spain.
Corresponding Member, Academy of Medical Sciences, Córdoba, Argentina.
www.daniel-cardinali.blogspot.com

Alianzas estratégicas.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Fundación para la Investigación Biosanitaria
de Andalucía Oriental - Alejandro Otero
Consejería de Salud y Familias



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD



otri OFICINA DE TRANSFERENCIA
DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD DE GRANADA



HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

ciber



Hospital Universitario
La Paz Hospital Carlos III
Hospital Cantoblanco

ASPHALION

HOFFMANN EITL



Centro para el
Desarrollo
Tecnológico
Industrial

E-ONE Globalinvest Capital





PharmaMEL[®]



EXPERTISE IN MEDICAL TECHNOLOGY